

1/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015904395

WPI Acc No: 2004-062235/200406

Calcium-strontium-hydroxyphosphate cement preparation, forming strontium-apatite on hardening, useful e.g. as bone cement, bone substitute and/or agent for treating osteoporosis

Patent Assignee: SANATIS GMBH (SANA-N); KYPHON INC (KYPH-N)

Inventor: WENZ R

Number of Countries: 103 Number of Patents: 006

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 2003103734	A1	20031218	WO 2003EP5059	A	20030514	200406 B
DE 10225420	A1	20031224	DE 10225420	A	20020607	200409
AU 2003236650	A1	20031222	AU 2003236650	A	20030514	200445
EP 1511521	A1	20050309	EP 2003735389	A	20030514	200518
			WO 2003EP5059	A	20030514	
KR 2005016517	A	20050221	KR 2004719845	A	20041206	200542
US 20050142211	A1	20050630	WO 2003EP5059	A	20030514	200543
			US 20046326	A	20041206	

Priority Applications (No Type Date): DE 10225420 A 20020607

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 2003103734 A1 G 21 A61L-024/00

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

Designated States (Regional): AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW

DE 10225420 A1 A61L-024/02

AU 2003236650 A1 A61L-024/00 Based on patent WO 2003103734

EP 1511521 A1 G A61L-024/00 Based on patent WO 2003103734

Designated States (Regional): AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR

KR 2005016517 A A61L-024/02

US 20050142211 A1 C04B-012/02 CIP of application WO 2003EP5059

Abstract (Basic): WO 2003103734 A1

NOVELTY - A calcium-strontium-hydroxyphosphate cement preparation

(I) comprises:

(1) powdered mixture containing calcium, strontium and orthophosphate at molar ratios of Ca/P=1.00-1.50 (excluding 1.00) and Sr/P=0-1.50 (excluding 0 and 1.50);

(2) alkali metal or ammonium orthophosphate salt; and

(3) water and/or an aqueous solution.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are included for:

(1) a strontium-apatite cement preparation (II) comprising a powdered mixture of tricalcium phosphate ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), strontium hydrogen phosphate (SrHPO_4) and/or tristrontium phosphate ($\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$) and optionally strontium carbonate (SrCO_3), to be mixed with an aqueous component comprising a solution of an alkali metal or ammonium

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 11591-008-999

SERIAL NUMBER: 10/590,892

REFERENCE: B01

1/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015904395

WPI Acc No: 2004-062235/200406

Calcium-strontium-hydroxyphosphate cement preparation, forming strontium-apatite on hardening, useful e.g. as bone cement, bone substitute and/or agent for treating osteoporosis

Patent Assignee: SANATIS GMBH (SANA-N); KYPHON INC (KYPH-N)

Inventor: WENZ R

Number of Countries: 103 Number of Patents: 006

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 2003103734	A1	20031218	WO 2003EP5059	A	20030514	200406 B
DE 10225420	A1	20031224	DE 10225420	A	20020607	200409
AU 2003236650	A1	20031222	AU 2003236650	A	20030514	200445
EP 1511521	A1	20050309	EP 2003735389	A	20030514	200518
			WO 2003EP5059	A	20030514	
KR 2005016517	A	20050221	KR 2004719845	A	20041206	200542
US 20050142211	A1	20050630	WO 2003EP5059	A	20030514	200543
			US 20046326	A	20041206	

Priority Applications (No Type Date): DE 10225420 A 20020607

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 2003103734 A1 G 21 A61L-024/00

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA
CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN
IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ
OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN
YU ZA ZM ZW

Designated States (Regional): AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB
GH GM GR HU IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ
UG ZM ZW

DE 10225420 A1 A61L-024/02

AU 2003236650 A1 A61L-024/00 Based on patent WO 2003103734

EP 1511521 A1 G A61L-024/00 Based on patent WO 2003103734

Designated States (Regional): AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR

KR 2005016517 A A61L-024/02

US 20050142211 A1 C04B-012/02 CIP of application WO 2003EP5059

Abstract (Basic): WO 2003103734 A1

NOVELTY - A calcium-strontium-hydroxyphosphate cement preparation

(I) comprises:

(1) powdered mixture containing calcium, strontium and orthophosphate at molar ratios of Ca/P=1.00-1.50 (excluding 1.00) and Sr/P=0-1.50 (excluding 0 and 1.50);

(2) alkali metal or ammonium orthophosphate salt; and

(3) water and/or an aqueous solution.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are included for:

(1) a strontium-apatite cement preparation (II) comprising a powdered mixture of tricalcium phosphate ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), strontium hydrogen phosphate (SrHPO_4) and/or tristrontium phosphate ($\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$) and optionally strontium carbonate (SrCO_3), to be mixed with an aqueous component comprising a solution of an alkali metal or ammonium

orthophosphate salt;

(2) the preparation of a strontium-apatite cement, by mixing a powder component and an aqueous component as defined for (I) or (II), then hardening the mixture to form strontium-apatite as final product; and

(3) strontium-apatite based on (I) or (II).

ACTIVITY - Osteopathic.

MECHANISM OF ACTION - Bone metabolism mediator; osteoblast degradation stimulant; osteoclast activity inhibitor.

USE - The use of (I) or (II) is claimed for medicinal purposes, specifically as a bone substitute, bone filler, bone cement or bone adhesive or as a therapeutic agent for treating osteoporosis. (I) or (II) is specifically filled into a mold then hardened to give a shaped article or injected in liquid form then hardened; and may additionally serve as a carrier for pharmacologically and/or biologically active agents.

ADVANTAGE - In hardened form (I) or (II) provides long-term release of strontium ions, which have a beneficial effect (specifically an anabolic effect) on the metabolism in osteoporotic bones, stimulate osteoblast degradation and inhibit the increased osteoclast activity in osteoporotic bones. When used as bone cement, (I) or (II) may be in body (rather than room) temperature hardenable form (thus providing a long processing time). The bone cements have good compressive strength in hardened form; are biodegradable or resorbable in the body; and have adequate cohesion in contact with body fluids.

pp; 21 DwgNo 0/0

Derwent Class: B05; B07; D22; L02; P34

International Patent Class (Main): A61L-024/00; A61L-024/02; C04B-012/02

International Patent Class (Additional): A61K-006/033; A61K-031/704;

A61K-033/42; A61K-038/14; A61L-027/12; A61L-027/54; A61L-027/58;

A61L-031/12; A61L-031/14; A61L-031/16; C04B-028/34

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 102 25 420 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 L 24/02
A 61 L 27/12

②① Aktenzeichen: 102 25 420.6
②② Anmeldetag: 7. 6. 2002
④③ Offenlegungstag: 24. 12. 2003

DE 102 25 420 A 1

⑦① Anmelder:
Sanatis GmbH, 61191 Rosbach, DE

⑦④ Vertreter:
Prüfer und Kollegen, 81545 München

⑦② Erfinder:
Wenz, Robert, Dr., 61206 Wöllstadt, DE

⑤⑧ Entgegenhaltungen:
EP 05 11 868 A2
WO 01/49 327 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Strontium-Apatit-Zement-Zubereitungen, die daraus gebildeten Zemente und die Verwendung davon

⑤⑦ Es werden Calcium-Strontium-Hydroxyphosphat-(Strontium-Apatit-)Zementzubereitungen beschrieben mit einer Pulvermischung, die molare Mengen der Komponenten Calcium (Ca), Strontium (Sr) und Orthophosphat (P) in der Mischung in den Bereichen $1,00 < \text{Ca/P} \leq 1,50$ und $0 < \text{Sr/P} < 1,5$ enthält, mit einem Alkalisalz oder einem Ammoniumsalz der Orthophosphorsäure und mit Wasser und/oder einer wässrigen Lösung. Insbesondere enthält die Pulvermischung als Ca-Komponente $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (TCP) und als Sr-Komponente SrHPO_4 und/oder $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$ und gegebenenfalls zusätzlich SrCO_3 . Als wässrige Anmischlösung zur Bildung des Strontium-Apatit-Zements eignet sich eine wässrige Lösung eines Alkalisalzes oder eines Ammoniumsalzes der Orthophosphorsäure.

DE 102 25 420 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Calcium-Strontium-Hydroxyphosphat-(Strontium-Apatit-)Zementzubereitungen, die Calcium und Strontium enthalten, und deren Verwendungen. Die Erfindung betrifft ferner Strontium-Apatit-Zemente, die aus diesen Zementzubereitungen gebildet werden, und das zu ihrer Herstellung angewandte Verfahren. Das Strontium-Apatit eignet sich gut für medizinische Zwecke, insbesondere als Knochenersatzmaterials, mit spezieller Eignung zur Auffüllung von Osteoporose bedingten Knochendefekten.

[0002] Das menschliche und tierische Hartgewebe besteht im wesentlichen aus Hydroxylapatit, wobei meist kein stöchiometrischer Hydroxylapatit vorliegt, sondern eine

[0003] Apatitstruktur, in welche Na, K, Mg und Strontium Salze mit eingebaut sind.

[0004] In das Hartgewebe ist überdies noch Carbonat eingebaut, welches im Austausch gegen Phosphatgruppen in die Apatitstruktur eingebaut wird.

[0005] Physiologisch vorkommender Apatit ist nanokristallin, was sich im Röntgendiffraktogramm in Form einer Linienverbreiterung darstellt, die keine exakte Zuordnung der Apatitstrukturen zulässt, da es sich vielmehr um die Superposition einzelner Peaks handelt.

[0006] Calciumphosphate sind biokompatibel und osteokonduktiv, was bedeutet, dass sich neugebildetes Knochengewebe direkt auf diesen abscheidet. Sie sind überdies resorbierbar, weil sie als körpereigen erkannt werden und im Rahmen des natürlichen Knochenmetabolismus und Umbaus von spezifischen knochenresorbierenden Zellen, den Osteoklasten, abgebaut werden können. Während solcher Umbauvorgänge können Calciumphosphate abgebaut und durch körpereigenen Knochen ersetzt werden.

[0007] Seit ca. 1970 gibt es Calciumphosphat-Keramiken auf dem Markt, die vorwiegend in Form von vorgefertigten Formkörpern oder als Granulate in den menschlichen und tierischen Körper eingebaut werden. Diese Materialien haben sich im klinischen Einsatz bewährt, sie können jedoch nur selten kraftschlüssig in Defekte, die meist irregulär sind, eingebaut werden. Durch fehlenden kraftschlüssigen Einbau kommt es aber oftmals zum Ausschwemmen der Granulate oder zum Einwachsen von Bindegewebe in den Defekt. Dies führt dann zum Versagen der Augmentation.

[0008] Calciumphosphat-Keramiken werden vorwiegend aus Hydroxylapatit hergestellt, wobei diese Keramiken nicht resorbierbar sind oder aus biphasischen Calciumphosphat-Keramiken, die aus variablen Anteilen von β -Tricalciumphosphat (β -TCP) und Hydroxylapatit bestehen und wegen der Resorbierbarkeit des β -Tricalciumphosphates zumindest teilweise, entsprechend dem Masseanteil, resorbiert werden können.

[0009] Calciumphosphat-Zemente wurden erstmals seit 1985 in der Literatur erwähnt. Sie haben Vorteile gegenüber den Keramiken dadurch, dass sie kraftschlüssig in den Körper eingebracht werden können (W. E. Brown and L. C. Chow, "A new calcium phosphate, water setting cement", Chem. Res. Prog. 1986, 352-379; US 4,612,053; US 5,149,368; US 4,518,430; WO 956/14265; EP 0 835 668 A1).

[0010] Diese Zemente zeichnen sich durch ein Ca/P Verhältnis $\geq 1,5$ aus.

[0011] Durch Carbonat-Zugabe kann dieses Verhältnis noch vergrößert werden. Über die Resorbierbarkeit dieser Materialien gibt es widersprüchliche Berichte, weil solche Zemente, wenn das Reaktionsendprodukt Hydroxylapatit ist, nicht resorbiert werden, oder, falls es sich als Reaktionsendprodukt um Calciumdefizienten-Hydroxylapatit

(CDHA) handelt, dieser durch Osteoklasten resorbiert und von Osteoblasten durch neuen Knochen ersetzt werden kann. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist dann nicht vorhersehbar, weil die Resorption dann abhängig ist von der zellulären Aktivität des Empfängers, der lokalen Durchblutungsrate und dem Implantationsort.

[0012] Solche Zemente sind bereits erfolgreich auf dem Markt eingeführt (BoneSource, Norian SRS, Biobon, Calcibon). Ein Hauptkritikpunkt von Seiten der Anwender ist allerdings die nicht vorhersehbare Resorbierbarkeit. Der Markt verlangt nach einem Produkt, welches eine hohe mechanische Stabilität garantiert, aber nach einer bestimmten Zeit vollständig resorbiert und durch körpereigenen Knochen ersetzt sein sollte. Viele Hersteller fügen aus diesem Grund ihren Knochenersatzmaterialien lösliche Mineralien wie CaHPO_4 , CaSO_4 , CaCO_3 oder β -TCP zu, um über die passive Löslichkeit die Resorptionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Dies löst das Problem jedoch nur teilweise, weil die Hauptkomponente immer noch schwer oder nicht resorbierbar bleibt.

[0013] Die aufgrund zellulärer Phänomene gesteuerte Zementresorption folgt den Regeln des Wolff'schen Gesetzes. Das Wolff'sche Gesetz beschreibt die ständigen Knochenumbaumodalitäten, und seine Kernaussage ist die, dass Knochen nur dort verbleibt, wo er aus biomechanischer Sicht auch benötigt wird. Aus dieser Aussage folgt, dass sich die Druckfestigkeit eines künstlichen Knochenersatzwerkstoffes an der des trabekulären Knochens orientieren sollte.

[0014] Das heißt, eine höhere Druckfestigkeit > 40 MPa ist gar nicht wünschenswert, weil sonst ein gewisses "Stress-shielding" durch den Zement erzeugt wird, welches, bedingt durch die höhere Festigkeit des Zementes, die Knochenstruktur des angrenzenden Implantatlagers auflockert. Damit wird der Ort der geringsten biomechanischen Festigkeit vom Zement in das äußere Implantatlager verschoben, welches nicht wünschenswert ist.

[0015] Die Hauptverwendung von Knochenersatzwerkstoffen liegt in der Auffüllung von metaphysären Knochendefekten und von Wirbelkörpern. Diese Defekte entstehen hauptsächlich im Verlauf der Osteoporose. Die Osteoporose ist eine systemische Erkrankung des Gesamtorganismus, die sich im wesentlichen durch eine Imbalance des Knochenstoffwechsels ausdrückt. Dabei kehren sich die anabolen und katabolen Knochenumbauvorgänge um, und es wird mehr Knochen durch osteoklastäre Aktivität abgebaut als durch Osteoblastenaktivität angebaut wird. Diesem Ungleichgewicht der Knochenabbaurate zur Knochenanbaurrate wird versucht mit verschiedenen systemisch wirksamen Substanzen entgegenzutreten. Dazu zählen unter anderem die Bisphosphonate und Hormonpräparate, die jedoch den Gesamtorganismus belasten. Wünschenswert wäre in dieser Hinsicht ein Knochenersatzmaterial, welches sich dadurch auszeichnet, dass es nicht nur ein reiner Knochenersatzstoff bzw. Füllstoff darstellt, sondern dass dieses Material auf die es umgebenden Knochenzellen derart wirkt, dass es die metabolischen Vorgänge gewissermaßen umkehrt, so dass eine überschießende osteoklastäre Aktivität durch das Knochenersatzmaterial selbst attenuiert wird und die osteoblastäre (Knochen anbauende) Aktivität stimuliert wird. Durch die Vorgabe eines solchen Entwicklungszieles wird es vermieden, dass infolge osteoporotischer Aktivitäten ein einmal eingebrachtes Knochenersatzmaterial durch die gesteigerte Osteoklastenaktivität schnell abgebaut wird, ohne dass gleichzeitig, wegen der Osteoporose bedingten attenuierten Osteoblastentätigkeit, neuer Knochen angebaut werden kann.

[0016] Diese Probleme werden beim Betrachten des ge-

genwärtigen Standes der Technik nicht gelöst. In der WO 02/02478 A1 wird zwar ein Calciumphosphat-Zement offenbart, welcher Strontium-Ionen in Form von SrCO_3 enthält, hierbei wird das Strontiumcarbonat jedoch nur zur Beeinflussung der expansiven Eigenschaften des in seiner Hauptkomponente aus Magnesium-ammonium-phosphat bestehenden Zementes verwendet. Dieses Strontiumcarbonat wird zudem, wegen seiner potenziellen Löslichkeit schnell aus dem Zement herausgelöst, so dass von diesem kein protrahierter Effekt ausgehen kann und somit der Knochenmetabolismus nicht beeinflusst werden kann.

[0017] Aufgabe der Erfindung ist es, ein Material bereit zu stellen, welches sich als Knochenersatzmaterial, insbesondere für den osteoporotischen Knochen, besonders gut eignet.

[0018] Diese Aufgabe wird besonders gelöst durch die Zement-Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 11, durch die Verwendungen dieser Zement-Zubereitungen gemäß den Ansprüchen 21 und 22, durch das Verfahren zur Herstellung eines Strontium-Apatit-Zements gemäß Anspruch 23 sowie durch das aus diesen Zement-Zubereitungen gebildete Strontium-Apatit gemäß Anspruch 26.

[0019] Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen zu den oben genannten Ansprüchen wiedergegeben.

[0020] Die erfindungsgemäßen Zement-Zubereitungen zeichnen sich durch die Gegenwart von Calcium- und Strontium-Ionen aus. Diese Calcium- und Strontium-Ionen können in Form ihrer Phosphate oder Hydrogenphosphate, gegebenenfalls zusätzlich auch ihrer Carbonate, in die Zubereitungen eingebracht werden. Magnesium-Ionen können vorzugsweise nicht oder nur in unwesentlichen Mengen, etwa in unvermeidbaren Spuren, vorliegen.

[0021] Aufgrund seiner Zusammensetzung besitzen die erfindungsgemäßen Zement-Zubereitungen und damit das daraus gebildete, ausgehärtete Strontium-Apatit die Fähigkeit, protrahiert Strontiumionen freizusetzen. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass der Knochenstoffwechsel im osteoporotischen Knochen positiv beeinflusst wird, insbesondere im osteoporotischen Knochen eine anabole Aktivität im Knochenstoffwechsel erzeugt werden kann. Es wird dadurch, insbesondere im osteoporotischen Knochen, eine ständige Stimulation der Osteoblastentätigkeit bewirkt wird bei gleichzeitiger Inhibition der bei der Osteoporose verstärkten Osteoklastenaktivität.

[0022] Mit der vorliegenden Erfindung wird ferner ein Zement-System zur Verfügung gestellt, mit welchem Knochendefekte formschlüssig ausgefüllt werden können, wobei die Zement-Zubereitungen nicht nur bei Raumtemperatur, sondern auch bei Körpertemperatur aushärtbar und für den Anwender ausreichend lange verarbeitbar sind. Nach ihrer Aushärtung weisen die erfindungsgemäßen Zement-Zubereitungen im menschlichen oder tierischen Körper eine passend hohe Druckfestigkeit auf. Das aus der Zement-Zubereitung gebildete Calcium-Strontium-Hydroxyphosphat (Strontium-Apatit) ist nanokristallin und erreicht seine maximale Festigkeit in einer Zeit von wenigen Stunden bis wenigen Tagen.

[0023] Die Zementzubereitungen der Erfindung sind, je nach biologischer Situation, biologisch abbaubar bzw. können im Körper resorbiert werden. Dabei zeichnet sich das erfindungsgemäße Material durch eine gute Kohäsionsfähigkeit bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten aus. Das erfindungsgemäße Material weist eine höhere Wasserlöslichkeit auf als Calciumdefizienter-Hydroxylapatit, was sich günstig auf den Ersatz durch körpereigenen Knochen auswirkt.

[0024] Somit wird gemäß der vorliegenden Erfindung ein Material bereitgestellt, welches aufgrund seiner Zusammen-

setzung nicht nur Knochendefekte schließen, sondern auch eine anabole Aktivität im Knochen erzeugen und damit aktiv zum Knochenaufbau beitragen kann.

[0025] Die Erfindung und bevorzugte Ausführungsformen davon werden nachfolgend näher erläutert.

[0026] Die im Anspruch 1 definierte Zement-Zubereitung gemäß der Erfindung weist in der Pulvermischung ein molares Ca/P- und Sr/P-Verhältnis in den Bereichen $1,00 < \text{Ca/P} \leq 1,50$ und $0 < \text{Sr/P} < 1,50$ auf. Das Sr/P-Verhältnis beträgt vorzugsweise mindestens 0,2 und weiter bevorzugt mindestens 0,5.

[0027] Die im Anspruch 11 definierte Zement-Zubereitung gemäß der Erfindung ist durch die chemische Zusammensetzung der Ausgangskomponenten zur Bildung des Strontium-Apatit-Zements bestimmt und enthält in der Pulvermischung als Mindestbestandteile neben $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (TCP), das als α - und/oder β -TCP vorliegen kann, SrHPO_4 und/oder $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$ und gegebenenfalls zusätzlich SrCO_2 .

[0028] Die nachfolgende Beschreibung bezieht sich auf beide Gegenstände der Erfindung.

[0029] Das Alkalisalz oder das Ammoniumsalz der Orthophosphorsäure kann als Ausgangsmaterial der Zubereitung getrennt von Pulvermischung und Wasser und/oder wässriger Lösung vorliegen. Bevorzugt liegt das Salz in Form der wässrigen Lösung vor, die als Anmischflüssigkeit zum Bilden des Zements mit der trockenen Pulvermischung vermischt wird. Zum Steuern der Reaktionsgeschwindigkeit kann zusätzliches Alkalisalz oder Ammoniumsalz in trockener Form in der Pulvermischung vorliegen. Hierzu enthält die Pulvermischung vorzugsweise zusätzlich NaH_2PO_4 und/oder Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 und/oder K_2HPO_4 oder Kombinationen der genannten Na- und K-Salze der Orthophosphorsäure.

[0030] Als Alkalisalz für die wässrige Lösung der Anmischflüssigkeit ist insbesondere ein Na- und/oder ein K-Salz der Orthophosphorsäure geeignet, speziell der primären oder sekundären Salze und insbesondere deren Kombination. Bevorzugt wird das Alkalisalz der Orthophosphorsäure aus einer Gruppe ausgewählt, die aus folgenden Bestandteilen besteht: ein primäres Kaliumsalz (KH_2PO_4), ein sekundäres Kaliumsalz (K_2HPO_4) der Orthophosphorsäure und eine Mischung davon, und ein primäres Natriumsalz (NaH_2PO_4), ein sekundäres Natriumsalz (Na_2HPO_4) der Orthophosphorsäure und eine Mischung davon, und Kombinationen der genannten Kalium- und Natriumsalze.

[0031] Als Ammoniumsalz für die wässrige Lösung der Anmischflüssigkeit ist $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ besonders geeignet.

[0032] Damit Strontium-Ionen günstig in die Strontium-Apatit-Struktur eingebaut werden kann, liegt das Strontium in der Pulvermischung vorteilhaft als Strontiumphosphat ($\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$) oder Strontiumhydrogenphosphat (SrHPO_4) oder einer Mischung davon vor. Die Menge an SrHPO_4 und/oder $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$ in der Pulvermischung beträgt vorzugsweise mehr als 10 Gew.-% bis 60 Gew.-%. Weiter bevorzugt sind mehr als 15 Gew.-%, insbesondere mehr als 20 Gew.-% davon enthalten.

[0033] Das wahlweise zusätzlich in die Pulvermischung eingebrachte SrCO_3 kann in einer Menge von zum Beispiel 0,01 bis 10 Gew.-% vorliegen.

[0034] Die Pulvermischung kann zusätzlich je nach Wunsch weitere geeignete Substanzen enthalten, z. B. Metall-Carbonate, Ca-, Mg-Sr-, Na-, K-Sulfate, Ca-, Na-, K-Phosphate, Ca-, Na-, K-Hydrogenphosphate sowie deren Oxide und/oder -Hydroxyde.

[0035] Zur Herstellung des Strontium-Apatit-Zements wird die oben beschriebene Pulverkomponente mit der oben beschriebenen wässrigen Komponente (der Anmischlösung) gemischt und diese Mischung anschließend aushärten gelas-

sen, so dass Strontium-Apatit als Reaktionsendprodukt gebildet wird. Dabei kann die Pulvermischung sowohl mit alkalischen Lösungen, die $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, K_2HPO_4 und/oder Na_2HPO_4 enthalten, als auch mit sauren Lösungen, die NaH_2PO_4 und/oder KH_2PO_4 enthalten, oder durch geeignete Mischlösungen der genannten primären und sekundären Orthophosphate zum Aushärten gebracht werden. Die wässrige Lösung weist vorzugsweise einen pH-Wert im Bereich von 5 bis 12 auf.

[0036] Nach dem Mischen wird üblicherweise eine Paste gebildet. Diese kann in eine Form eingefüllt werden, wodurch nach der Aushärtung der Paste, der Form als Matrix folgend, definierte Formkörper hergestellt werden können. Die Viskosität und/oder die Konsistenz der Mischung kann dabei derart eingestellt werden, dass diese nicht nur als Paste mit Werkzeugen in Defekte eingebracht, sondern auch injiziert werden kann.

[0037] Die Zement-Zubereitung bzw. das Strontium-Apatit-Zement gemäß der Erfindung kann für medizinische Zwecke eingesetzt werden und ist als Knochenersatzstoff, als Knochenfüllstoff, als Knochenzement, als Knochenklebstoff und vor allem als therapeutisches Mittel zur Behandlung der Osteoporose besonders geeignet.

[0038] Die Zement-Zubereitung bzw. das Strontium-Apatit-Zement gemäß der Erfindung ist außerdem als Trägermaterial für Wirkstoffe biologischer oder pharmazeutischer Herkunft geeignet. Hierzu enthält die Zubereitung in der Pulver- und/oder der wässrigen Flüssigkeitskomponente zusätzlich eine pharmakologisch und/oder biologisch wirksame Substanz, etwa ein Antibiotikum, ein Zytostatikum, ein Analgetikum, ein Desinfektionsmittel, ein Wachstumsfaktor, ein Protein oder ein Biopolymer bzw. Kombinationen der genannten Wirksubstanzen. Besonders geeignet ist der Einsatz eines Wirkstoffs aus der Gruppe Gentamicin bzw. Tobramycin, Clindamycin und Vancomycin, ein Wirkstoff der TGF- β -Reihe oder aus der Reihe der BMPs bzw. Kombinationen der genannten Wirkstoffe.

[0039] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform besteht darin, dass die Zubereitung in der Pulverkomponente zusätzlich eine Substanz in Form von granulären Partikeln enthält, die sich in der wässrigen Flüssigkeitskomponente löst, wie z. B. Salze, Zucker, synthetische, hydrolytisch abbaubare Polymere. Diese granulären Partikel, die z. B. in einer Korngröße von 10 bis 300 μm eingebracht werden, generieren dann nach dem Mischen und während des Aushärtungsprozess ein Porensystem, wodurch die Oberfläche vergrößert und die Resorptionsleistung beschleunigt wird.

[0040] Die Erfindung wird nachfolgend anhand von nicht einschränkenden Beispielen näher erläutert.

Beispiele

[0041] In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

P = Pulvermischung

L = Flüssigkeit

L/P = Flüssigkeits/Pulver Verhältnis in ml/g

t_i = initiale Aushärtezeit (nach ASTM C266-89)

t_f = finale Aushärtezeit (nach ASTM C266-89)

$C_x(x\text{h/yd})$ = Kompressionsfestigkeit in MPa nach x Stunden/y Tage Lagerung in 37°C warmer 0,9%iger Kochsalzlösung

MPa = Mega Pascal

[0042] Herstellung von Strontium-Apatit-Zement-Zubereitungen und daraus gebildete Zemente:

Wie in den nachfolgenden Beispielen 1 bis 7 angegeben wurden nach dem Einwiegen aller Bestandteile die Pulverkomponenten P in einer Kugelmühle miteinander homogen

vermahlen und anschließend mit einer wässrigen Lösung L in dem angegebenen Verhältnis vermischt. Nach Ablauf einer bestimmten Aushärtungsdauer wurde jeweils die Kompressionsfestigkeit bestimmt.

Beispiel 1

P = 65 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 16 g $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$

L = 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$

L/P = 0,40

C_3 (48 h) = 30 MPa

C_x (10d) = 43,8 MPa

Beispiel 2

P = 65 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 16 g $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$

L = 4% Na_2HPO_4

L/P = 0,35

t_i = 13'30" (13 Minuten und 30 Sekunden)

Beispiel 3

P = 65 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 16 g $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$ + 3 g SrCO_3

L = 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$

L/P = 0,40

C_x (10d) = 46,4 Mpa

Beispiel 4

P = 60 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 10 g $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$ + 10 g SrHPO_4 + 3 g SrCO_3

L = 3 M K_2HPO_4 /1 M KH_2PO_4

L/P = 0,40

C_x (2 h) = 3,8 Mpa

C_x (18 h) = 26,4 Mpa

Beispiel 5

P = 65 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 16 g SrHPO_4 + 3 g SrCO_3

L = 3 M K_2HPO_4 /1 M KH_2PO_4

L/P = 0,30

C_S (5 h) = 18,4 Mpa

Beispiel 6

P = 65 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 12 g $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$ + 14 g SrHPO_4 + 3 g SrCO_3

L = 3,2 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$

L/P = 0,35

C_x (5 h) = 13,0 Mpa

Beispiel 7

P = 30 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ + 10 g $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$ + 10 g SrHPO_4 + 5 g

SrCO_3 + 10 g K_2HPO_4

L = 3 M K_2HPO_4 /1 M KH_2PO_4

L/P = 0,22

C_x (72 h) = 40 Mpa

Patentansprüche

1. Calcium-Strontium-Hydroxyphosphat-Zement-Zubereitung, umfassend:

- eine Pulvermischung mit molaren Mengen der Komponenten Calcium (Ca), Strontium (Sr) und Orthophosphat (P) in der Mischung in den Bereichen $1,00 < \text{Ca/P} \leq 1,50$ und $0 < \text{Sr/P} < 1,50$
- ein Alkalisalz oder ein Ammoniumsalz der Or-

- thophosphorsäure, und
 - Wasser und/oder eine wässrige Lösung
2. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei das Alkalisalz der Orthophosphorsäure ein Natrium-(Na-) und/oder Kalium-(K-) Salz ist. 5
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Alkalisalz der Orthophosphorsäure aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Bestandteilen besteht: ein primäres Kaliumsalz, ein sekundäres Kaliumsalz der Orthophosphorsäure und eine Mischung davon, 10 ein primäres Natriumsalz, ein sekundäres Natriumsalz der Orthophosphorsäure und eine Mischung davon, und Kombinationen der genannten Kalium- und Natriumsalze.
4. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Alkali- oder Ammoniumsalz der Orthophosphorsäure in der wässrigen Lösung vorliegt. 15
5. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die wässrige Lösung einen pH-Wert im Bereich von 7 bis 12 aufweist. 20
6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Strontium in der Pulvermischung als Strontiumphosphat oder Strontiumhydrogenphosphat oder einer Mischung davon vorliegt. 25
7. Zubereitung nach Anspruch 6, wobei das Strontiumphosphat, das Strontiumhydrogenphosphat oder die Mischung davon in der Pulvermischung bei einer Menge von mehr als 10 Gew.-% bis 60 Gew.-% vorliegt. 30
8. Zubereitung nach Anspruch 6, wobei die Pulvermischung zusätzlich Strontiumcarbonat enthält. 35
9. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Pulvermischung folgende Bestandteile enthält: 40
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (TCP),
 - SrHPO_4 und/oder $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$
 - gegebenenfalls zusätzlich SrCO_3 .
10. Zubereitung nach Anspruch 9, wobei die Pulvermischung zusätzlich NaH_2PO_4 und/oder Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 und/oder K_2HPO_4 oder Kombinationen der genannten Na- und K-Salze der Orthophosphorsäure enthält. 45
11. Strontium-Apatit-Zement-Zubereitung mit einer Pulvermischungs- und einer wässrigen Anmischlösungs-Komponente, wobei die Pulvermischungs-Komponente folgende Bestandteile enthält: 50
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (TCP),
 - SrHPO_4 und/oder $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$,
 - gegebenenfalls zusätzlich SrCO_3 ,
- und wobei die Anmischlösungs-Komponente eine wässrige Lösung eines Alkalisalzes oder eines Ammoniumsalzes der Orthophosphorsäure enthält. 55
12. Strontium-Apatit-Zement-Zubereitung gemäß Anspruch 11, wobei die Anmischlösungs-Komponente eine wässrige Lösung von $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ oder eine wässrige Lösung eines primären und/oder sekundären Na- und/oder K-Salzes der Orthophosphorsäure enthält. 60
13. Strontium-Apatit-Zement-Zubereitung gemäß Anspruch 11, wobei die Anmischlösungs-Komponente eine wässrige Lösung von primärem Salz NaH_2PO_4 und/oder KH_2PO_4 , eine wässrige Lösung von sekundärem Salz K_2HPO_4 und/oder Na_2HPO_4 , oder eine wässrige Lösung einer Mischung aus primärem Salz KH_2PO_4 und/oder NaH_2PO_4 mit sekundärem Salz K_2HPO_4 und/oder Na_2HPO_4 enthält. 65
14. Strontium-Apatit-Zement-Zubereitung gemäß Anspruch 11, wobei die Pulvermischung zusätzlich NaH_2PO_4 und/oder Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 und/oder

- K_2HPO_4 oder Kombinationen der genannten Na- und K-Salze der Orthophosphorsäure enthält.
15. Strontium-Apatit-Zement-Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, wobei in der Pulvermischungs-Komponente SrHPO_4 und/oder $\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_2$ in einer Menge von mehr als 10 Gew.-% bis 60 Gew.-% vorliegt.
16. Strontium-Apatit-Zement-Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 15, wobei in der Pulvermischungs-Komponente SrCO_3 in einer Menge von 0,01 bis 10 Gew.-% vorliegt.
17. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei die Pulver- und/oder die wässrige Flüssigkeitskomponente zusätzlich eine pharmakologisch und/oder biologisch wirksame Substanz enthält.
18. Zubereitung gemäß Anspruch 17, wobei die pharmakologisch und/oder biologisch wirksame Substanz ein Antibiotikum, ein Zytostatikum, ein Analgetikum, ein Desinfektionsmittel, ein Wachstumsfaktor, ein Protein und/oder ein Biopolymer ist.
19. Zubereitung gemäß Anspruch 18, wobei die pharmakologisch und/oder biologisch wirksame Substanz eine solche ist, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Gentamicin bzw. Tobramycin, Clindamycin, Vancomycin, eine Substanz der TGF- β -Reihe und eine Substanz aus der Reihe der BMPs.
20. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei die Pulverkomponente zusätzlich eine Substanz in Form von granulären Partikeln enthält, die sich in der wässrigen Flüssigkeitskomponente löst.
21. Verwendung einer Zement-Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 für medizinische Zwecke.
22. Verwendung einer Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20 als Knochenersatzstoff, Knochenfüllstoff, Knochenzement oder als Knochenklebstoff oder als therapeutisches Mittel zur Behandlung der Osteoporose.
23. Verfahren zur Herstellung eines Strontium-Apatit-Zements mit den Schritten:
- Mischen einer Pulverkomponente und einer wässrigen Komponente, wie sie in einem der Ansprüche 1-19 angegeben sind, und
 - Aushärten lassen der Mischung unter Bildung von Strontium-Apatit als Reaktionsendprodukt.
24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei eine nach dem Mischen gebildete Paste in eine Form eingefüllt wird, wodurch nach der Aushärtung der Paste der Form als Matrix folgend definierte Formkörper hergestellt werden.
25. Verfahren nach Anspruch 23, wobei nach dem Mischen und vor dem Aushärten der Mischung eine injizierbare Flüssigkeit gebildet wird.
26. Strontium-Apatit auf der Basis einer Zement-Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20.

- Leerseite -